

---

# CONTAMINACIÓN Y OBESIDAD. OBESÓGENOS

---

*Antonio Luis Doadrio Villarejo*

---

## Introducción

---

La primera cuestión a plantear es la relación que hay entre contaminación y obesidad. El Centro de Investigación Biomédica en Red-Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn) que agrupa a 24 grupos españoles de investigación, líderes en obesidad, ha puesto de manifiesto que “determinados compuestos químicos sintéticos muy presentes en el medio ambiente y la vida cotidiana, asociados a pesticidas e insecticidas, pero también a perfumes, plásticos o cosméticos, predisponen a la obesidad”. Estos compuestos químicos, dado su efecto sobre el incremento de grasa y la obesidad, han recibido el nombre de *obesógenos*, como después veremos.

Es un hecho incontestable que la incidencia y prevalencia de sobrepeso y obesidad ha experimentado un gran incremento en las últimas tres décadas y afecta a casi todos los países del Mundo. No es fácil encontrar una explicación a este fenómeno si se consideran los diferentes cambios en el estilo de vida en las distintas poblaciones del Planeta, que tienen hábitos de alimentación muy distintos. Por eso es que han empezado a tenerse en cuenta otros factores que puedan influir en esta epidemia de sobrepeso y obesidad.

Estos factores son los contaminantes ambientales llamados disruptores hormonales (EDC) y más concretamente los *obesógenos*. Muchos de los contaminantes ambientales, conocidos por su similitud estructural con determinadas hormonas y con capacidad de interactuar o interferir, dan lugar a efectos adversos incluso a dosis muy pequeñas.

Mientras el interés estaba centrado en relacionar la contaminación (principalmente la atmosférica) con las principales causas de mortalidad en las sociedades desarrolladas, procesos oncológicos y cardiovasculares, apenas se había prestado atención a la vinculación de los contaminantes con el sobrepeso. Pero al ser ya la obesidad una epidemia, que ha pasado de un 12% de prevalencia en España a valores del 23 al 28%, se está abriendo un debate científico para entender cuál es el papel de estos agentes contaminantes de uso común tanto en este problema como en las comorbilidades asociadas.

Hay una serie de preguntas que han llevado a una serie de evidencias que sugieren que el medio ambiente prenatal tiene un papel fundamental.

Entre ellas:

¿Por qué individuos que ingieren la misma cantidad de alimentos con el mismo exceso calórico no aumentan de peso de la misma manera?

¿Por qué hay individuos que tienen la capacidad de ingerir grandes cantidades de comida durante toda su vida sin llegar a ser obesos, mientras que otros no tienen esa capacidad?

¿Existen diferencias individuales en respuesta a la dieta o son las variaciones en el metabolismo personal las que contribuyen a la obesidad?

En primer lugar, los niños que nacen de madres que han fumado durante el embarazo, muestran menor peso al nacer y tienen un elevado riesgo de obesidad y síndrome metabólico más tarde en la vida.

En segundo lugar, los niños que recibieron nutrición no adecuada *in utero* desarrollarán cuando lleguen a adultos propensión a enfermedades cardiovasculares.

El modelo de orígenes del desarrollo de salud y enfermedad DOHaD (*Developmental Origins of Health and Disease*), sostiene que el desarrollo de enfermedades crónicas o su carencia está influenciado por factores ambientales (cantidad y calidad de la dieta, exposición a agentes químicos, estrés materno, etc.), que actuando en momentos tempranos de la vida pueden generar diferencias genéticas y factores asociados con el estilo de vida del adulto.

Pero, entre la contaminación y obesidad existe una relación bidireccional. No solo son los contaminantes los que ejercen un efecto adverso en los organismos promoviéndoles

en muchos casos a la obesidad y a las enfermedades asociadas, sino que también el sobrepeso y la obesidad actúan de manera perniciosa sobre la conservación y sostenibilidad del medio natural.

Hay diversos estudios que así lo demuestran, como el realizado por la Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres (London School of Hygiene & Tropical Medicine; LSHTM), publicado en el 'International Journal of Epidemiology' en 2009, que reveló que cada persona obesa es responsable, en promedio, de casi una tonelada más de emisiones de dióxido de carbono por año que una persona delgada, lo que significa agregar 1.000 millones de toneladas del gas por año procedente de una población de 1.000 millones de personas con obesidad que existen en nuestro Planeta.

En este sentido, un estudio del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos calculó que entre 1960 y 2002, se podían haber ahorrado el 0,7% de las emisiones de CO<sub>2</sub> y del consumo de combustible si los pasajeros de los vehículos no fueran obesos. Traducido a números, se consumieron más de 3.700 millones de litros de gasolina por culpa del sobrepeso de los estadounidenses en esos 42 años.

## Obesógenos

---

Los obesógenos, son agentes químicos que pueden promover la obesidad al incrementar el número de células grasas y la acumulación de grasa en éstas, al modificar la cantidad de calorías consumidas, alterar el equilibrio energético en favor del almacenamiento de calorías y al modificar los mecanismos mediante los cuales el organismo regula el apetito y la saciedad.

La *hipótesis de los obesógenos ambientales*, propone que un subgrupo de disruptores endocrinos (EDC) pueden promover el desarrollo de la obesidad. Aunque inicialmente controvertida, la *hipótesis obesógeno* ha ganado adeptos en los años recientes, al identificarse agentes químicos que promueven la adipogénesis y obesidad en animales y humanos.

Quizás lo más importante sea la observación de que algunas clases de fármacos se han asociado con la ganancia de peso y la obesidad en humanos. Entre éstos, están las tiazolidinadionas, fármacos antidiabéticos selectivos de los inhibidores de la

reincorporación de la serotonina, y los fármacos anti-psicóticos como la olanzapina. Considerando que la exposición a estos fármacos se ha asociado con la obesidad en humanos, es razonable suponer que la exposición a los EDC que se dirigen a las mismas vías han de producir resultados similares.

Entre los obesógenos que pueden afectar al sobrepeso, se encuentran también los llamados compuestos orgánicos persistentes (COP), sustancias químicas con elevada resistencia a la degradación, que se acumulan en la cadena alimenticia y que al ser liposolubles, se concentran en las grasas. Entre estos agentes, cabe destacar, los pesticidas organoclorados, como el DDT que todavía se detecta en el 88% de la población a pesar de que se prohibió su uso en 1975. A ellos, se suman los compuestos denominados seudopersistentes, que aunque no tienen la misma capacidad de fijarse en el organismo, la exposición a estas sustancias es tan continua que también actúan como disruptores endocrinos a diario.

Además, también hay que considerar a los ftalatos, a las benzofenonas, presentes en los filtros ultravioletas de las cremas solares, y a los parabenes, que se usan para extender la caducidad de productos cosméticos como los champús, o al bisfenol A (BPA) presente en plásticos (policarbonato y resinas epoxi).

Por otra parte, los PPAR (peroxisoma proliferador activado del receptor) son una familia de receptores nucleares de hormonas que responden a ácidos grasos y ligandos relacionados.

### **Receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR)**

---

Existen tres formas de PPAR: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$ , que forman heterodímeros con los receptores X de retinoides (RXR) para regular la expresión de genes objetivo a nivel transcripcional. PPAR $\gamma$  se considera que es el regulador maestro de la adipogénesis y juega un papel clave en casi todos los aspectos de la biología del adipocito.

Las mencionadas tiazolidinedionas, son potentes activadores del PPAR $\gamma$ , y la estimulación de la transcripción regulada por PPAR $\gamma$  es obesogénica *per se*. Por tanto, PPAR $\gamma$  está considerado el foco de muchos estudios recientes sobre la obesidad, y los agentes químicos que activan al PPAR $\gamma$  ejercerán el mismo efecto.

Se han identificado estannanos (compuestos de estaño con hidrocarburos) de tributilina (TBT), como xenobióticos obesógenos. La TBT y la trifeniltina (TPT), agentes químicos relacionados, son ligandos nanomolares para el PPAR $\gamma$  y su pareja heterodimérica, el receptor del retinoide X (RXR), y se ha demostrado que inducen la adipogénesis en líneas celulares preadipocíticas tales como células 3T3-L1. Estos estannanos son muy frecuentes en la industria, ya que son utilizados como fungicidas, preservativos de la madera y estabilizadores del calor en plásticos poliolefinicos. Se han encontrado también, vestigios de estas sustancias en el polvo doméstico, lo que demuestra la amplia exposición a ellas en otras fuentes distintas a los alimentos. Aunque la TBT hace tiempo que fue retirada del uso agrícola, la TPT permanece como fungicida e insecticida. Estos compuestos de estaño son lipofílicos y se ha demostrado que se acumulan en bacterias, algas e invertebrados acuáticos.

Aunque la TBT es más famosa por sus efectos de alteración del sexo de gasterópodos, moluscos y peces, se ha encontrado que renacuajos de *Xenopus laevis* expuestos a bajas concentraciones de TBT mostraban producción ectópica de células grasas. En ratones, la exposición prenatal de TBT originó una prematura acumulación de grasa en tejidos adiposos al momento del nacimiento e incrementos en el depósito de grasa a las 10 semanas de edad. La conclusión principal sacada de estos estudios, ha sido que la tendencia a almacenar un exceso de grasa fue programada antes del nacimiento y fue debida a la exposición de TBT. Posteriores experimentos, se han dirigido a profundizar en los mecanismos implicados en los efectos de la exposición prenatal de TBT y han revelado que un simple tratamiento con TBT o con el fármaco obesógeno rosiglitazona (ROSI), alteró el destino de las células madre multipotentes estromales (MSC).

Las MSC normalmente son origen de varios tipos de tejidos *in vivo*, hueso, cartílago y adiposo. En recién nacidos de ratas preñadas tratadas con una sola dosis de TBT o ROSI, las MSC derivadas del tejido adiposo blanco adquirieron la predisposición de convertirse en adipocitos. Las MSC derivadas de estos animales tratados con obesógenos se diferenciaron en adipocitos unas dos veces más que las correspondientes controles, y esta frecuencia se incrementó aún más por posterior tratamiento *in vitro* con TBT o ROSI. La capacidad de estas células tratadas con TBT o ROSI, para diferenciarse en células del hueso estuvo inhibida. La capacidad de TBT o ROSI de inducir la adipogénesis en

células MSC o preadipocitos 3T3-L1 fue totalmente dependiente de la activación del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ), sugiriéndose que los efectos *in vivo* de estos compuestos han de depender de igual manera del PPAR $\gamma$ .

De esta manera, los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR) son objetivos de los obesógenos.

El mecanismo implicado en la adipogénesis promovida por TBT está apoyado por la evidencia de que la TBT es un agonista para PPAR $\gamma$  y RXR. Ensayos de enlace competitivo han mostrado que la TTBT tiene afinidad comparable a los agonistas RXR sintéticos por el RXR. Por tanto, se ha propuesto que TBT actúa a través del RXR para promover la adipogénesis y la obesidad. A partir de estos estudios, se puede concluir que la estimulación de la adipogénesis en MSC y líneas celulares por ROSI o TBT requiere la activación de PPAR $\gamma$ .

Como ya anteriormente se comentó que PPAR $\gamma$  es el principal regulador de la adipogénesis, está claro que la activación de PPAR $\gamma$  por los EDC supone un riesgo potencial de padecer obesidad. Sin embargo, la TBT no es el EDC más común al que se encuentran expuestos los humanos.

Además de sus efectos sobre los adipocitos y las MSC, el PPAR $\gamma$  juega un papel importante en el cerebro controlando el apetito y el metabolismo en respuesta a una dieta elevada en grasa. La activación de PPAR $\gamma$  en cerebro, conduce a un aumento de la ingestión de grasas y consecuente aumento en el peso corporal, mientras que el bloqueo de PPAR $\gamma$  o pérdida de la función de PPAR $\gamma$  conduce a una disminución de la ingesta de dieta rica en grasa, pero no de la dieta normal. A partir de estas investigaciones, se puede concluir que la regulación tisular específica de la acción de los PPAR $\gamma$  puede jugar un importante papel en el resultado de la exposición de agentes químicos que regulan el PPAR $\gamma$  y en la respuesta del organismo a excesos en la dieta. Investigaciones futuras han de estudiar otros disruptores de PPAR $\gamma$ , como también de las vías moleculares alteradas por acción de EDC-PPAR $\gamma$ , que reprograman el destino celular en favor de la obesidad.

## Ftalatos y Bisfenoles

---

Otros EDC importantes son los ftalatos, agentes químicos ubicuos, con los que se fabrican plásticos, tales como el muy utilizado cloruro de polivinilo (PVC), y que se incorporan fácilmente a las cadenas tróficas, además de estar presentes en el medioambiente laboral. Algunos ftalatos son también agonistas del PPAR $\gamma$  y estimulan la proliferación de los adipocitos y pueden considerarse obesogénicos. Es por tanto, importante identificar nuevos obesógenos que actúen sobre el PPAR $\gamma$  y otros objetivos biológicos.

Estos compuestos no solo producen un incremento en la grasa acumulada en el organismo, sino que también son tóxicos y se vinculan con dos trastornos muy relacionados con la diabetes: el síndrome metabólico (conjunto de factores de riesgo como obesidad abdominal, glucemia y presión arterial elevada, que padece el 31% de la población adulta española), y la resistencia a la insulina.

En trabajos realizados con ratas, se demuestra que dosis relativamente bajas de bisfenol A, equivalentes a niveles de exposición cotidianos y frecuentes en buena parte de la población, actúan de forma parecida al estradiol, la forma más potente de estrógeno que, entre otros aspectos, influye en la distribución de la grasa corporal en las mujeres. La exposición a estos compuestos a niveles inadecuados y en determinados momentos del desarrollo, especialmente en la etapa fetal y la infancia, ejercen una importante influencia tanto en la obesidad como en la diabetes.

## Oxidantes del oxígeno

---

Hay también otros contaminantes ambientales, tales como los aniones oxidantes peróxido, superóxido y radicales libres de oxígeno, que producen estrés oxidativo, que si no son neutralizados por los agentes antioxidantes, pueden conducir a la obesidad. Hay estudios que correlacionan una baja ingesta de antioxidantes con la obesidad. Así, en el estudio ATTICA llevado a cabo en 3.000 sujetos sanos de la provincia de Attica (Grecia) se demostró la existencia una correlación negativa entre la adherencia a la dieta mediterránea, que por su composición contiene un elevado nivel de antioxidantes, y el riesgo de padecer obesidad.

Los antioxidantes se ha demostrado que desempeñan un papel crucial en la prevención de la aparición de las enfermedades y pueden marcar diferencias en la infancia al determinar la intolerancia la aparición de obesidad. Según un nuevo estudio realizado en el Hospital Infantil de Philadelphia, las mujeres que consumían altos niveles de antioxidantes antes y durante el embarazo podrían estar protegiendo a sus hijos frente a la diabetes y la obesidad.

### Compuestos orgánicos persistentes (COP)

---

Los compuestos orgánicos persistentes (COP), son sustancias químicas tóxicas y duraderas que contaminan el medio ambiente en todas las regiones del mundo. La definición plena de un COP, es más compleja de lo que la sigla significa, porque, además de ser *persistente*, es decir, que no se descompone rápidamente, es *orgánico*, porque su estructura molecular está basada en el carbono, y es *contaminante*, en el sentido de ser muy tóxico. Los COP deben de tener otras dos propiedades: ser *solubles en grasas* y por consiguiente se acumulan en los tejidos de reserva grasa y poder *viajar a grandes distancias*.

Por tanto, se definen las siguientes propiedades común de los COP:

1. Son compuestos orgánicos.
2. Son persistentes, porque resisten la degradación física, química y biológica. Por lo tanto, una vez que un COP ingresa al medio ambiente, permanece allí durante un largo tiempo.
3. Son bioacumulativos: son contaminantes químicos liposolubles. Se acumulan en los tejidos grasos de los organismos a concentraciones mucho más altas que las del medio ambiente circundante.
4. Pueden ser transportados a larga distancia en el medio ambiente y causar una contaminación peligrosa en lugares muy lejanos de aquellos en donde la sustancia química entró originalmente. El transporte a larga distancia se verifica por las corrientes de aire, por las corrientes de agua o por las especies migratorias.



5. Tienen la capacidad de causar efectos negativos, ya que son contaminantes químicos con el potencial suficiente para causar daños a la salud humana y/o a los ecosistemas.

Estas cinco propiedades en conjunto, hacen a los COP muy peligrosos. Algunos de estos COP son plaguicidas, otros son sustancias químicas industriales y otros son subproductos no intencionales de ciertos procesos de combustión y de la industria química.

Los COP están muy difundidos en el medioambiente de todas las regiones del mundo. Todas las personas llevan una carga corporal de COP, principalmente en sus tejidos grasos. La mayoría de los peces, aves, mamíferos y otras formas de fauna silvestre también está contaminada con COP. Los COP que existen en el medio ambiente contaminan los alimentos cotidianos, especialmente el pescado, la carne, la mantequilla y el queso.

Cuando las personas ingieren alimentos contaminados con COP, estos contaminantes se acumulan en sus tejidos grasos. Las madres pasan los COP desde sus organismos a sus crías. En los seres humanos y otros mamíferos, los COP entran y contaminan al feto mientras aún se halla en el vientre materno. Dado que la leche materna también contiene COP, los lactantes siguen expuestos a los COP durante el amamantamiento. En los animales no mamíferos, los COP pasan de la madre a las crías a través de los huevos.

Los COP tienen el potencial para causar daño a los seres humanos y a otros organismos, incluso a concentraciones como las que se encuentran habitualmente en los alimentos corrientes. Existe evidencia médica suficiente para vincular a las siguientes enfermedades y discapacidades humanas con uno o más COP:

1. Cánceres y tumores, incluyendo el sarcoma de los tejidos blandos, el linfoma no Hodgkin, el cáncer de mama, el cáncer del páncreas y la aparición de la leucemia en la edad adulta.

2. Alteraciones neurológicas, incluyendo déficit atencional, problemas conductuales tales como agresividad y delincuencia, problemas de aprendizaje y deterioro de la memoria.

3. Supresión inmunológica.

4. Alteraciones reproductivas que incluyen espermatozoides anormales, abortos espontáneos, partos prematuros, bajo peso al nacer, alteración de la proporción del sexo de las crías, acortamiento del período de lactancia en las madres que amamantan, y alteraciones menstruales.

5. Otras enfermedades, incluyendo una mayor incidencia de diabetes tipo II, endometriosis, hepatitis y cirrosis.

Los COP más conocidos son el DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano), los PCB (bifenilos policlorados) y las dioxinas. En su libro “Primavera silenciosa”, Rachel Carson documentó la forma en que el plaguicida DDT destruyó las poblaciones de aves, alteró los ecosistemas y causó cánceres y otras enfermedades humanas. En 1964, un investigador sueco, Sören Jensen, que intentaba estudiar los niveles de DDT en la sangre humana, encontró en sus muestras un grupo misterioso de sustancias químicas que estaba interfiriendo con sus análisis. Tras nuevos exámenes, esas sustancias químicas resultaron ser los PCB, por entonces muy utilizados industrialmente en los sistemas de transmisión eléctrica y en otras aplicaciones.

A medida de que otros científicos continuaban investigando, se pudo observar la presencia muy difundida del DDT y los PCB en los tejidos corporales de la fauna silvestre y de los seres humanos. Ambos productos fueron relacionados con numerosas enfermedades y déficits de salud. Los científicos, las ONG y el público en general comenzaron a expresar su preocupación, y a raíz de ello muchos países –especialmente los países altamente industrializados– prohibieron la producción y venta de DDT y PCB en las décadas de 1970 y 1980.

En la década de 1970, las dioxinas, otras sustancias químicas con propiedades similares (pero aún más tóxicas), también comenzaron a despertar la atención y la preocupación. Las dioxinas son sustancias químicas que nunca han sido producidas intencionalmente para uso alguno (salvo cantidades muy pequeñas producidas como estándares de referencia de laboratorio). Sin embargo, durante la guerra de Vietnam, la exposición humana a las dioxinas estuvo asociada con formas raras de cáncer y con tasas inesperadamente altas de otras enfermedades, entre los pilotos estadounidenses y los civiles vietnamitas. A pesar de la negativa inicial de las autoridades militares de Estados Unidos, estas afecciones estuvieron relacionadas finalmente con los 77 millones de litros

de “Agente Naranja” (mezcla de 2 herbicidas: 2,4-D y 2,4, 5-T) y otros herbicidas empleados como desfoliantes sobre Vietnam por la Fuerza Aérea estadounidense entre 1962 y 1971.

Se comprobó que el *Agente Naranja* y algunos de los otros herbicidas usados contenían dioxinas como contaminante no intencional. Estas dioxinas fueron identificadas como las probables causantes de las enfermedades. Si bien, lo que suscitó la mayor atención inicial fue el daño causado a los pilotos estadounidenses, los millones de vietnamitas que vivían en las áreas fumigadas sufrieron un daño mucho mayor. Según las estimaciones proporcionadas por el gobierno de Vietnam, los defoliantes mataron o lisiaron a 400.000 personas; fueron responsables de que 500.000 niños nacieran con defectos congénitos, desde retraso mental hasta espina bífida, y otros dos millones de personas han sufrido cáncer u otras enfermedades.

Cuando un organismo vivo ingiere alimentos que han sido contaminados con COP, el contaminante no se excreta, ni se metaboliza o descompone con facilidad, sino que más bien se acumula en los tejidos corporales del organismo. Este proceso se denomina bioacumulación. Por ejemplo, una vaca puede comer 100 kilos de pasto diarios. Junto con el pasto, la vaca ingiere los COP que cayeron al pasto desde el aire. Estos COP se acumulan luego en el tejido graso de la vaca. En las vacas que se crían para producción láctea, los COP se transfieren a la leche. En las vacas criadas para consumo cárnico, los COP se acumulan en la porción grasa de la carne. Por esta razón, cuando los investigadores de la Unión Europea evaluaron los datos sobre exposición humana a las dioxinas en Europa del Norte, consideraron que la vía principal de exposición es la que ellos denominan la ruta “aire-pasto-vaca-ser humano”.

La bioacumulación puede contribuir también a un proceso llamado biomagnificación. Cada vez que una criatura de gran tamaño devora a una criatura de tamaño menor, la especie depredadora ingiere todos los COP que se hallan presentes en su presa. En el medio ambiente marino y en otros sistemas acuáticos, los COP que ingresan desde el aire son ingeridos por pequeños microorganismos. Luego éstos son ingeridos a su vez por organismos más grandes, luego por peces pequeños, luego por peces grandes y luego, a veces, por aves o por mamíferos. La concentración media de COP en una especie depredadora tenderá a ser alrededor de diez veces más elevada que la concentración

media de COP en su presa. La red alimenticia contiene un gran número de etapas y ello causa la biomagnificación y concentraciones muy elevadas de COP en las especies depredadoras superiores. Según el Ministerio de Medio Ambiente de Canadá, los contaminantes orgánicos persistentes en los huevos de algunas aves, que se alimentan de peces, pueden llegar a ser hasta 25 millones de veces superiores a las concentraciones que se han encontrado en las aguas donde habitan los peces.

Cuando un ecosistema se contamina por los COP, las personas que viven en ese ecosistema también se contaminarán. Debido a que muchos pueblos indígenas de los fríos climas del norte viven en regiones altamente contaminadas con COP, y debido también a que muchos de ellos dependen del pescado y la fauna silvestre para su alimentación, con frecuencia son esos pueblos los que reciben el mayor impacto negativo de los COP. De acuerdo a un estudio realizado por el Programa de Vigilancia y Evaluación del Ártico (AMAP) y otras instituciones, los pueblos indígenas del Ártico pueden ser que los que tengan los más altos niveles de exposición a los COP de todas las personas que habitan la Tierra. Por otra parte, la contaminación con COP también causa una exposición significativa en individuos que viven en climas más cálidos, especialmente en quienes consumen productos lácteos, pescado o carne.

Los biólogos especializados en la fauna silvestre fueron los primeros investigadores que se percataron de la extensión de los daños causados por los COP. Varios de ellos, y muy especialmente Theo Colburn, fundador de The Endocrine Disruption Exchange (TEDX), empezaron a darse cuenta de que los impactos sanitarios que estaban observando en los peces y la fauna silvestre también estaban ocurriendo en los seres humanos.

Hasta ese momento, gran parte de la investigación médica sobre los efectos de los productos químicos orgánicos sintéticos en la salud estaba orientada casi exclusivamente al cáncer. Se prestaba mucha menos atención a la relación entre productos químicos orgánicos persistentes en el medio ambiente y otras enfermedades y alteraciones de la salud humana. Los estudios y hallazgos de Colburn le llevaron a concluir que los seres humanos y la fauna silvestre estaban igualmente amenazados por los COP ambientales. Sus estudios se enfocaron hacia otros impactos distintos del cáncer, y desarrolló una

nueva comprensión acerca de la forma en que los contaminantes químicos pueden causar daño a través de un mecanismo que llamó alteración del sistema endocrino.

El sistema endocrino es un grupo de órganos pequeños de animales y de humanos que produce y libera sustancias llamadas “hormonas”. Estas producen señales bioquímicas que regulan funciones biológicas, tales como desarrollo, crecimiento, metabolismo y ciertas funciones de los tejidos.

Colburn notó una similitud entre muchos de los síntomas que observó en los peces y fauna silvestre expuestos a los COP y lo que se observaba en un organismo cuyo sistema endocrino estaba funcionando mal. Colburn sugirió que los productos químicos sintéticos presentes en el medio ambiente causaban alteraciones del sistema endocrino. Algunos de estos productos químicos hacen que las células del organismo, detecten la presencia de una hormona natural, cuando en realidad no es así, y de este modo realizan una respuesta inadecuada.

Otros productos químicos sintéticos interfieren con las hormonas naturales o bloquean la capacidad de las células del organismo para reconocerlas, con lo que impiden que se produzca la respuesta adecuada.

A partir de las investigaciones de Colburn y otros científicos, la comunidad médica y la comunidad científica han comenzado a conocer hasta qué grado la exposición del medio ambiente humano a los COP y a otros contaminantes químicos, representa una importante amenaza para la salud humana.

Las personas obesas suelen tener concentraciones más altas de PCB, y a su vez la obesidad aumenta por sí misma el riesgo de diabetes. No es pues erróneo realizar un ajuste estadístico relativo a la obesidad, para obtener el riesgo debido al PCB. En este sentido, el riesgo de diabetes atribuible estadísticamente a concentraciones altas del PCB 153 (uno de los que con más frecuencia hallamos en la sangre, la grasa y diversos órganos del ser humano), aunque es sólo de 3,8 (según los estudios del epidemiólogo Matthew Longnecker), es de todos modos, una cifra elevada.

Por otra parte, está sobradamente demostrado que los alimentos más ricos en grasas de origen animal tienen más contaminantes organoclorados; y así, no es de extrañar que las dietas más ricas en grasa sean la gran vía de entrada en el organismo de contaminantes persistentes. Si las grasas son la principal fuente de contaminantes organoclorados, y si

una ingesta elevada de grasas es la principal razón de la obesidad se podría ajustar estadísticamente por éste parámetro.

Porque además -y esto también es fundamental desde una perspectiva social- una cosa es el riesgo individual de tener diabetes debido específicamente al PCB 153 y otra lo que ocurre en una población real de personas. En este segundo caso, la pregunta más relevante es: ¿Cuántas veces es más frecuente la diabetes en los grupos con concentraciones altas del PCB que en los grupos con menos? En la realidad encontramos que la frecuencia de diabetes en los grupos con concentraciones altas de éste y otros contaminantes parecidos es -según las poblaciones- seis, ocho o más veces superior a la frecuencia de diabetes en los grupos con las concentraciones más bajas del PCB.

Esta cifra se debe en parte al PCB, pero en parte también a los factores que "van juntos" o "mezclados" con los PCB (las grasas, el sedentarismo, la obesidad), y quizá también a otros factores relacionados pero cuya influencia real no está todavía clara. Por ejemplo, tras demostrarse que algunos contaminantes ambientales son disruptores endocrinos, diversos investigadores han planteado la hipótesis de que tales sustancias favorecen la acumulación de grasas en nuestro cuerpo (técnicamente, que son adipogénicos).

De confirmarse esas hipótesis, las grasas animales no sólo serían el vehículo en el que los contaminantes entran disueltos en el organismo (de esto no hay duda), sino que a su vez algunos de estos contaminantes favorecerían una mayor acumulación de grasa. Un círculo en verdad vicioso con repercusiones individuales y sociales de gran calado. Tanto una consecuencia de la ingesta de grasas (entrada de PCB) como la otra (aumento de la obesidad) contribuirían a causar diabetes y parte de los otros efectos perniciosos, que las grasas y sus viajeros o *cómplices* ocultos tienen sobre enfermedades cardiovasculares, neurológicas y cánceres.

Pero, hay otra pregunta inquietante: ¿Qué sucede en el organismo si un obeso adelgaza? Pues sucede que al movilizarse la grasa, éstos -y otros tóxicos- se liberan de forma masiva -sobre todo si el adelgazamiento es rápido- y pueden realizar sus acciones toxicológicas citadas anteriormente. Además, al metabolizarse en el hígado, pueden alterar el funcionamiento de éste. Así de simple, pero también puede ser así de dramático.

## Compuestos orgánicos volátiles (COV)

---

Según la web del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente, los compuestos orgánicos volátiles (COV) son todos aquellos hidrocarburos que se presentan en estado gaseoso a la temperatura ambiente normal o que son muy volátiles a dicha temperatura.

Según la Directiva 2002/3/CE, los COV son todos los compuestos orgánicos procedentes de fuentes antropogénicas (actividad humana) y biogénicas (naturales), distintos del metano, que puedan producir oxidantes fotoquímicos por reacción con óxidos de nitrógeno en presencia de la luz solar.

Y según la Directiva 2004/42/CE es cualquier compuesto orgánico que tenga un punto de ebullición inicial menor o igual a 250 °C a una presión estándar de 101,3 kPa.

Suelen presentar una cadena con un número de carbonos inferior a doce y contienen otros elementos como oxígeno, flúor, cloro, bromo, azufre o nitrógeno. Su número supera el millar.

Para la OMS, los más importantes en su guía sobre la calidad del aire en Europa son: acrilonitrilo, benceno, butadieno, disulfuro de carbono, 1,2-dicloroetano, diclorometano, formaldehído, bifenilos policlorados, dibenzodioxinas y dibenzofuranos policlorados, estireno, tetracloroetileno, tolueno y cloruro de vinilo.

Los efectos de los compuestos orgánicos volátiles para la salud humana son muy variables, según la naturaleza del compuesto y del grado y del período de exposición al mismo.

Según el 10° informe del Departamento de la Salud de los Estados Unidos (<http://sis.nlm.nih.gov>) sobre carcinógenos, el benceno es un carcinógeno para el ser humano y se presume razonablemente que el formaldehído y el percloroetileno lo son también. Las personas con mayor riesgo a largo plazo son los trabajadores industriales que tienen una exposición ocupacional prolongada a esos compuestos, los fumadores y las personas expuestas por períodos prolongados a las emisiones del tráfico rodado pesado.

La exposición a largo plazo a los compuestos orgánicos volátiles puede causar lesiones del hígado, los riñones y el sistema nervioso central. La exposición a corto plazo puede causar irritación de los ojos y las vías respiratorias, dolor de cabeza, mareo,

trastornos visuales, fatiga, pérdida de coordinación, reacciones alérgicas de la piel, náusea y trastornos de la memoria.

Las fuentes antropogénicas de los compuestos orgánicos volátiles son principalmente industriales: pinturas y barnices, madera, farmacéutica, cosmética, calzado y siderúrgica. También lo son, la evaporación de disolventes orgánicos, lavado en seco, los automóviles e incluso el humo del tabaco. El uso en el hogar de los productos de limpieza, higiene personal, cosméticos, pinturas y barnices y plásticos, entre otros, son fuentes de contaminación de COV.

La liberación de los diferentes COV en la atmósfera se mide habitualmente por su capacidad de formar ozono comparada con el etileno. Este índice se denomina factor de producción de ozono troposférico (POCP), siendo el mayor para los alquenos y el menor para los alcoholes, tal como se muestra en la siguiente tabla:

Compuesto	POCP
Alquenos	84
Aromáticos	76
Aldehídos	44
Alcanos	42
Cetonas	41
Esteres	22
Alcoholes	20

Con este factor, se puede determinar la cantidad de emisiones de COV lanzados a la atmósfera. Por ejemplo, en 2003 fue de 2,21 millones de kg equivalentes (etileno).

Al igual que los COP, los COV se acumulan también en el tejido graso, donde se bioconcentran y actúan como disruptores endocrinos y también al realizar una dieta de adelgazamiento rápido, se liberan y realizan sus efectos tóxicos.



## Oxidantes

---

### Óxidos de nitrógeno (NO<sub>x</sub>)

---

Los óxidos de nitrógeno de fórmulas NO y NO<sub>2</sub>, denominados monóxido y dióxido de nitrógeno respectivamente, y que en la química ambiental se designan conjuntamente como NO<sub>x</sub>, son los contaminantes atmosféricos mas importantes de la química del nitrógeno. Los NO<sub>x</sub> son originados principalmente por el transporte y por la utilización de combustibles en la industria y en la generación de energía y componen, junto con los hidrocarburos (especialmente con los compuestos orgánicos volátiles ó COV), la llamada contaminación fotoquímica, cuyo principal integrante por reacciones secundarias, es el ozono. Además, interaccionan en los ciclos de destrucción del ozono estratosférico, son precursores de las lluvias ácidas (junto a los óxidos de azufre) y son gases de efecto invernadero, por lo que pueden contribuir en algún momento al calentamiento global.

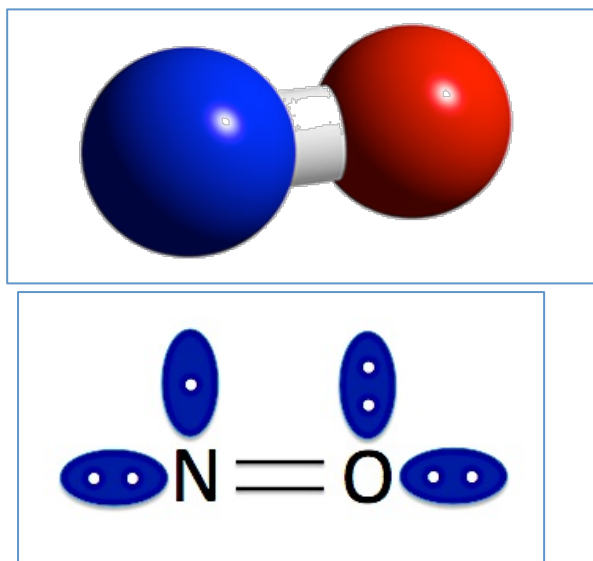
### Óxido nítrico (NO)

---

El monóxido de nitrógeno u **óxido nítrico** (NO), es un gas tóxico incoloro y poco soluble en agua, pero que sin embargo, se encuentra en el organismo de los mamíferos (incluido el ser humano) en pequeñas proporciones, interviniendo en ciertos procesos bioquímicos, especialmente como neurotransmisor.

La estructura molecular del NO es lineal, donde el átomo de nitrógeno tiene un electrón solitario sin compartir, por lo que la molécula es paramagnética.

Es pues, una molécula diatómica heteronuclear, donde el nitrógeno se encuentra en estado de oxidación +2. Su estructura se representa en la siguiente figura (N en azul, O en rojo):

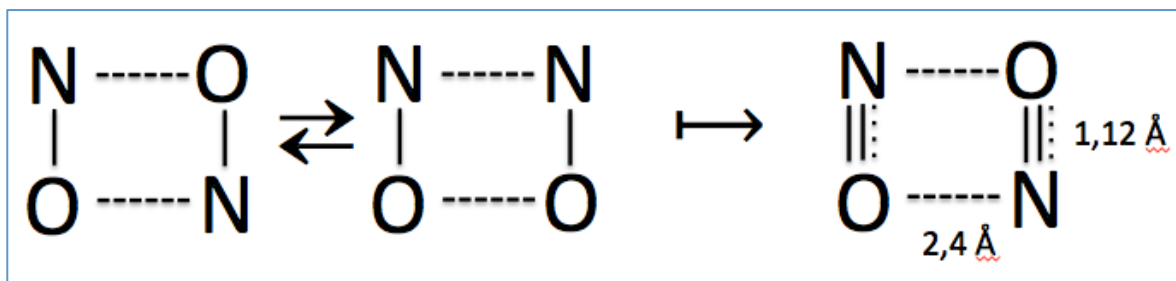


La distancia de enlace es de 1,15 Å igual a la distancia media para un enlace doble N=O (1,15 Å). La longitud media para un enlace triple N-O es de 1,08 Å y para un enlace N-O sencillo es de 1,36 Å.

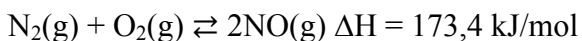
El NO gaseoso, puede licuarse para su uso comercial (que es de color azul), y también puede solidificarse. La forma molecular de estos (líquido y sólido), es la de un dímero ( $\text{N}_2\text{O}_2$ ) diamagnético.

Las distancias de enlace N-O en el dímero ( $\text{N}_2\text{O}_2$ ) resultan ser dos de ellas menores (1,12 Å) que las del monómero NO (1,15 Å) y otras dos mayores (2,4 Å).

Las primeras (1,12 Å), son más cortas que las que corresponden a un doble enlace N=O (1,15 Å), mientras que las segundas (2,4 Å) son más largas que las de un enlace sencillo N-O (1,36 Å). Esas distancias N-O en el dímero y su diamagnetismo, son compatibles con la presencia de atracciones electrostáticas de carga negativa entre los átomos de N y O y el consecuente establecimiento de formas resonantes con electrones móviles en una estructura rectangular, que representamos en la siguiente figura:



El óxido nítrico se produce por reacción directa de nitrógeno y oxígeno:

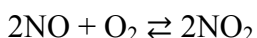


La constante de equilibrio de la reacción anterior a temperatura ambiente, es muy pequeña ( $K_p=4 \times 10^{-11}$  a 25 °C). Por tanto, se formará muy poco óxido nítrico a 25°. Sin embargo, la constante de equilibrio aumenta rápidamente con la temperatura, por lo que si se utilizan altas temperaturas se puede obtener un buen rendimiento.

El óxido nítrico, como gas paramagnético que es, debería de ser muy reactivo. Sin embargo, su reactividad es menor de la esperada para una molécula que además, está considerada como un radical. Esto es –probablemente- debido a que existen acoplamientos espín orbita (interacción magnética débil del espín de un electrón y su movimiento alrededor del núcleo) o a la formación del dímero en su caso. El NO, reacciona con todos los halógenos menos con el yodo, formando los haluros de nitrosilo (ej. ClNO). El cloruro de nitrosilo (ClNO) se emplea en la industria farmacéutica como agente de cloración para la síntesis de moléculas farmacológicamente activas.

Si se rompe la molécula del ClNO por acción de la luz UV, entonces se forma el radical NO· (y también el Cl·). La presencia real del radical NO·, viene pues condicionada por la activación de un productor de radicales, como la luz UV.

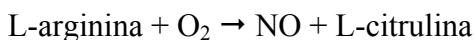
En contacto con el aire, el óxido nítrico, da lugar al dióxido (NO<sub>2</sub>):



Así, el NO<sub>2</sub> se forma en la atmósfera a partir del NO por oxidación.

El óxido nítrico se emplea como potenciador del rendimiento físico en forma de su precursor biológico la L-arginina, sola o con otros suplementos, como la creatina, citrulina y cafeína (excitante), produciendo un gran desarrollo de la musculación. Por ello, el óxido nítrico es uno de los suplementos deportivos más populares en el *fitness* y culturismo. Además, produce una mayor vasodilatación muscular, mejorando las congestiones durante el ejercicio físico.

El óxido nítrico se biosintetiza a partir de la L-arginina en los tejidos de mamíferos mediante una enzima, la óxido nítrico sintetasa (NOS):

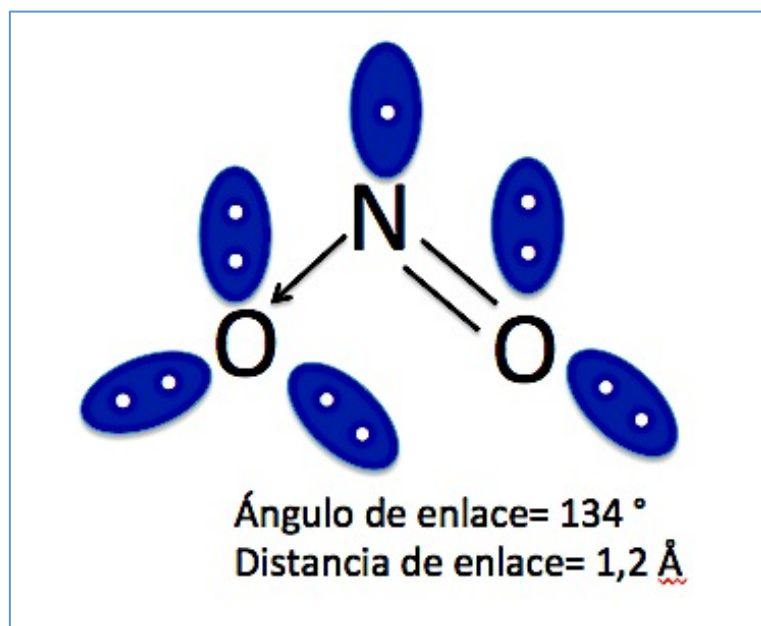


En el ser humano, el óxido nítrico es un importante regulador de diversas funciones fisiológicas y además, es un factor que contribuye a la respuesta inmune innata. El efecto fisiológico del NO afecta a los sistemas cardiovascular, nervioso, muscular e inmune.

El óxido nítrico juega un importante papel en la disfunción eréctil (incapacidad de obtener y mantener una erección suficiente para mantener una relación sexual satisfactoria). La erección es el resultado de una serie de eventos que se centran fundamentalmente en el inicio y el mantenimiento de la vasodilatación del cuerpo cavernoso del pene. Un mediador clave en el proceso fisiológico es el óxido nítrico, el cual procede tanto de fuentes neuronales como endoteliales. La activación del NO neuronal inicia la erección, mientras que el endotelial conduce a la producción sostenida de NO y al mantenimiento de la erección.

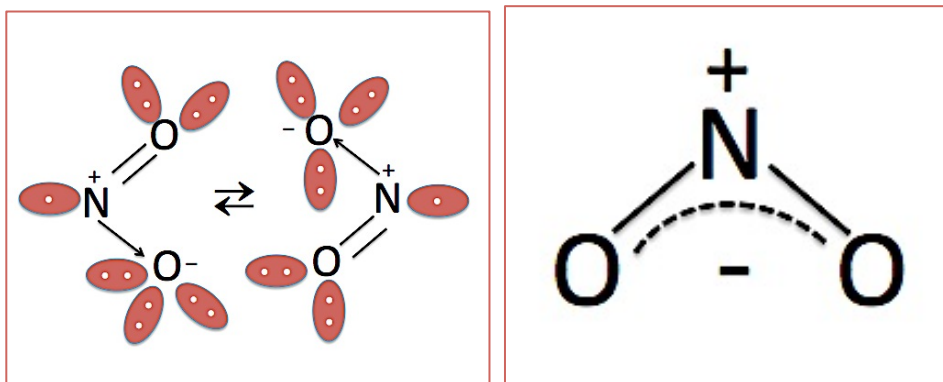
#### Dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>)

Por su parte, el **dióxido de nitrógeno** (NO<sub>2</sub>) es como el monóxido (NO) un gas paramagnético, pero de color café (marrón amarillento). El átomo de nitrógeno se une mediante un doble enlace a uno de los átomos de oxígeno y por uno dativo de donación al otro oxígeno, por lo que le queda al nitrógeno un electrón solitario:

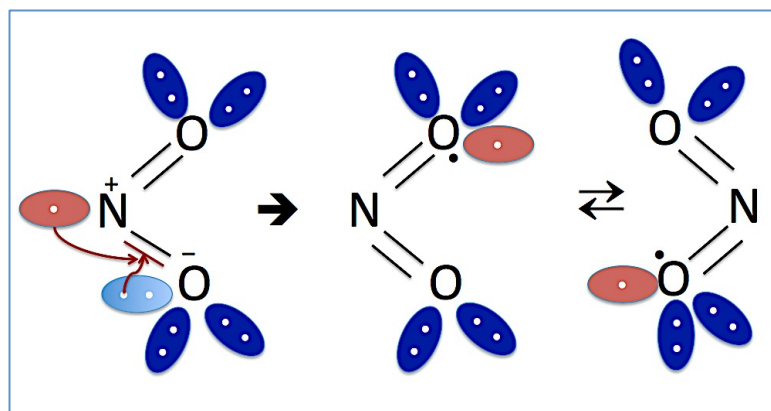


La estructura es angular como la molécula de ozono O<sub>3</sub> y se estabiliza asimismo mediante resonancia con dos formas resonantes, las cuales dan lugar a una carga negativa

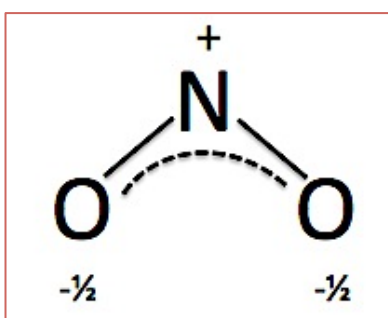
deslocalizada (con el enlace dativo y el enlace  $\pi$  del doble enlace), lo que justifica la igualdad de las dos distancias de enlace N-O (1,20 Å), que es superior a la media de un enlace doble N=O (1,15 Å), aunque inferior al sencillo N-O (1,36 Å), lo que es indicativo del tipo de resonancias que crean enlaces deslocalizados de tipo  $\pi$ . En la siguiente figura, vemos representadas las dos formas resonantes a la izquierda y la deslocalización de carga a la derecha:



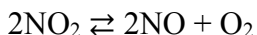
Por acción de la luz, se establecen dos nuevas formas resonantes, contando ahora uno de los oxígenos con un electrón de más y por tanto, formando un radical de oxígeno  $\text{NO}_2^\cdot$ :



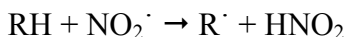
Que se puede estabilizar por formación de una carga negativa deslocalizada:



El dióxido de nitrógeno es muy ácido, por formación del ácido nítrico (uno de los ácidos más intensos que se conoce). El NO<sub>2</sub>, sufre descomposición térmica a temperaturas entre 150-600 °C, con formación del óxido nítrico:



Es un agente oxidante orgánico selectivo, produciendo radicales orgánicos muy tóxicos, que intervienen en diversos procesos de contaminación atmosférica:



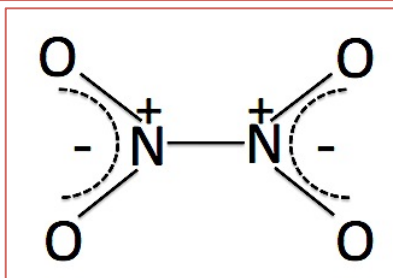
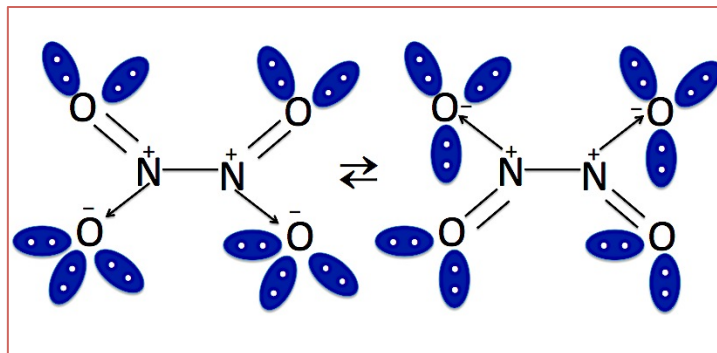
El NO<sub>2</sub> también tiene su dímero, pero de mucha más entidad que el N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, el denominado **tetróxido de dinitrógeno** (N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>). Es un gas diamagnético que en estado puro y a 25 °C es incoloro, pero si no lo es tiene un color marrón más claro que el dióxido, lo que es debido a la mezcla de ambos gases, ya que se constituyen en formas metaestables, en un equilibrio que depende de la presión y temperatura. El dióxido es más estable a elevadas temperaturas, mientras que el tetróxido lo es a bajas temperaturas. A esa mezcla de gases de NO<sub>2</sub> y N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> se le denomina *vapores nitrosos*. El color resulta más o menos oscuro, dependiendo de la concentración de equilibrio, resultando que el color es más oscuro conforme aumenta la concentración del NO<sub>2</sub>, tal como podemos ver en la siguiente imagen:



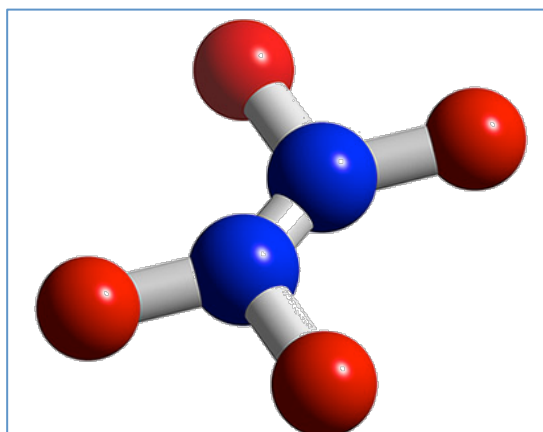
Extraído de: <http://web.chem.ucsb.edu/~feldwinn/DemoLibrary/Chapter6.html>

El N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, se puede obtener en forma de gas y condensarlo al estado líquido (el más frecuente y estable) para sus aplicaciones. A bajas temperaturas es un sólido incoloro.

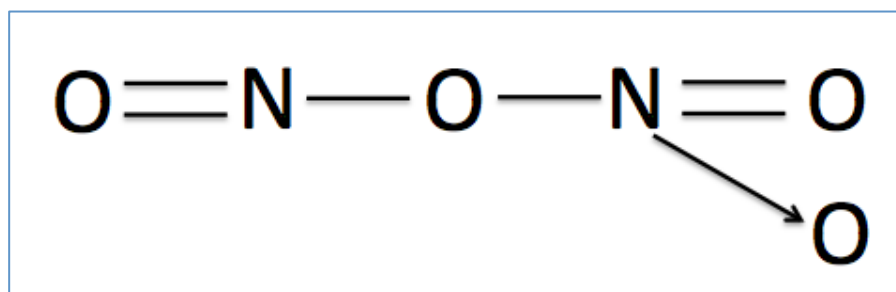
La estructura molecular del N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> es piramidal y presenta dos formas resonantes (semejante al NO<sub>2</sub>), y consecuentemente dos cargas negativas deslocalizadas, tal como podemos ver en las siguientes figuras:



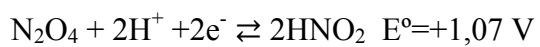
La estructura en 3D, se representa de la siguiente manera:



A bajas temperaturas (4K), la estructura molecular del sólido es la siguiente:



El  $\text{N}_2\text{O}_4$  es un oxidante intenso en disolución acuosa ácida:



Es además, en estado líquido, un disolvente no acuoso de conductividad eléctrica baja, que se utiliza para valoraciones ácido-base en medio anhidro.

#### Efectos de los NO<sub>x</sub> en la salud humana

Los NO<sub>x</sub> son perjudiciales para la salud humana. El NO<sub>2</sub> es irritante de los alvéolos pulmonares y estudios de salud ocupacional demuestran que puede ser letal en concentraciones elevadas. En contraste con el ozono, el NO<sub>2</sub> puede ser más abundante en interiores (viviendas, industrias, etc.) que en el exterior, lo que se debe a que una fuente importante de este contaminante es la de las estufas de gas y los quemadores o calderas industriales.

En la siguiente tabla, mostramos los efectos del NO<sub>2</sub> según su concentración atmosférica (datos de la OMS):

CONC. ppm	EFFECTOS
1-3	CONCENTRACIÓN MÍNIMA DETECTABLE POR EL OLFATO.
13	IRRITACIÓN NARIZ GARGANTA Y OJOS.
25	CONGESTIÓN. ENFERMEDADES PULMONARES.
100-1000	PUEDE SER MORTAL INCLUSO CON EXPOSICIÓN BREVE.

El NO, por su parte, es capaz de unirse a la hemoglobina, reduciendo su capacidad de transporte de oxígeno. Su reacción con la mioglobina (proteína muscular), es idéntica a la de la hemoglobina, pero forma un pigmento, responsable del color característico de la carne curada. En conjunto, NO y NO<sub>2</sub> potencian sus acciones, lo que depende de sus niveles de concentración atmosférica.

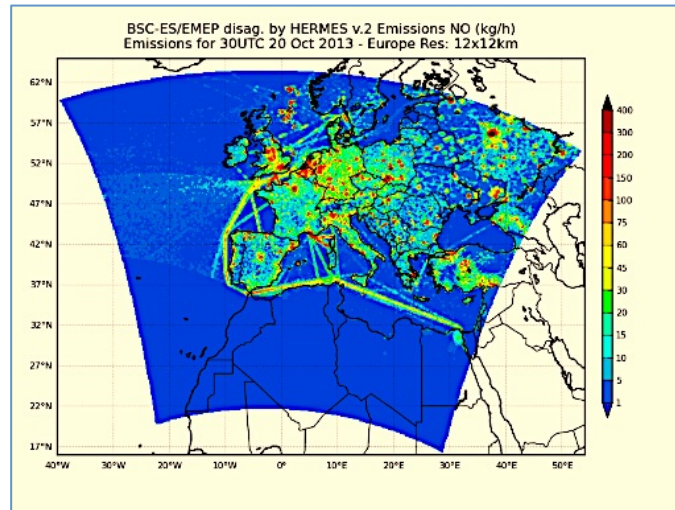
La aportación por fuentes naturales a la emisión de los NO<sub>x</sub> es importante; la mayor de las cuales es la contribución realizada por la descomposición bacteriana de compuestos nitrogenados. Sin embargo, no se puede atribuir a estas fuentes las elevadas concentraciones de ozono que se miden en las ciudades. En este caso, la aportación de los



NOx a este efecto es cardinalmente antropogénica, sobre todo por combustión a altas temperaturas del N<sub>2</sub>, lo que sucede en motores y calderas.

El sistema CALIOPE (<http://www.bsc.es/caliope/es>) hace una estimación diaria de las concentraciones previstas en el medio ambiente de NOx y de otros contaminantes, a través de un modelo matemático (HERMES) para Europa y España.

El modelo estima las emisiones atmosféricas, procedentes tanto de fuentes antropogénicas como biogénicas. Un ejemplo de este modelo para las emisiones de NOx en tiempo real, lo mostramos a continuación:



La vida media de los NOx es de días, que es baja comparada con otros contaminantes.

### Óxido nítrico, sensibilidad a la sal y obesidad

Hace poco, que se ha estudiado la relación del NO con la sensibilidad a la sal y con la obesidad. Los resultados obtenidos, han permitido establecer que:

- a) La ingesta elevada de sodio inhibe la producción del óxido nítrico; este efecto se revierte con la reducción de la ingestión de sal.
- b) En sujetos obesos, la reducción de adiposidad central y la corrección de alteraciones metabólicas asociadas es capaz de corregir la sensibilidad a la sal y por lo tanto, de disminuir la hipertensión arterial en los individuos sal sensibles. También restablece la bioactividad normal del óxido nítrico.

Estos hallazgos, permiten afirmar que los factores de riesgo adquiridos juegan un papel importante en la patogénesis de la sensibilidad a la sal asociada a la obesidad, y que la corrección de la adiposidad abdominal mejora las anomalías metabólicas asociadas,

reduce la reactividad de la presión arterial al sodio y mejora la producción de óxido nítrico.

Existe un número importante de estudios que indican que la hipertensión arterial y la obesidad se encuentran asociadas; sin embargo, la razón de esta asociación no está del todo clara y es probablemente multifactorial. Una mayor sensibilidad a la sal puede ser una de las razones por la cual los individuos obesos tienen una prevalencia aumentada de hipertensión arterial. La adiposidad hace a la persona más sensible a la sal y esto podría ser revertido con la reducción de dicha adiposidad. Se ha postulado que la obesidad y sus alteraciones metabólicas asociadas pueden, entre otras cosas, producir daño del endotelio renal con alteraciones de la bioactividad del NO, lo cual se traduciría en retención alterada de sodio y sensibilidad a la sal.

La metformina, o el preparado comercial clorhidrato de metformina, es un fármaco antidiabético de aplicación oral del tipo biguanida, que se utiliza comúnmente en el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso. Se sabe que los cambios en el estilo de vida y el uso de metformina reducen la adiposidad central, la presión arterial (PA) y la actividad simpática, mejorando también la sensibilidad a la insulina y la función endotelial; corrige la sensibilidad a la sal y mejora la producción de NO.

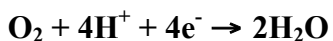
#### Los aniones del oxígeno: superóxido y peróxido

---

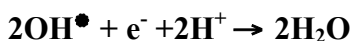
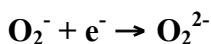
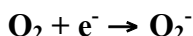
El oxígeno da lugar a dos aniones muy reactivos, el denominado superóxido (o superoxo)  $O_2^-$  de configuración molecular externa  $\pi^2 \pi^1$ , paramagnético con  $1e^-$  desapareado y el  $O_2^{2-}$  denominado peróxido (o peroxo)  $\pi^2 \pi^2$ , que es diamagnético. Son muy reactivos y oxidantes intensos. Estos aniones del oxígeno, son tóxicos para el ser humano. Se forman como subproductos del metabolismo celular y dan lugar a la destrucción de los fosfolípidos de membrana, contribuyendo al envejecimiento celular.

Las células fabrican sus propios componentes y obtienen la energía que necesitan a partir de los nutrientes, que son degradados y participan en reacciones de oxidación-reducción. La mayor parte del oxígeno que utiliza el organismo se destina a producir energía en la respiración celular, en la que se consumen los nutrientes y se liberan, como productos finales, dióxido de carbono y agua. Pero aproximadamente un 2% del oxígeno

que entra en el organismo se transforma en formas muy reactivas e inestables llamadas radicales libres. Esto es debido, a que en la cadena respiratoria mitocondrial, que es de óxido-reducción, no se puede realizar la reacción química directa de formación de agua a partir de oxígeno:



Ya que su alto potencial, impide que se puedan transferir los 4 electrones a la vez en una reacción enzimática *in vivo*. Por ello, se realizan en 4 pasos de 1 electrón, que requieren individualmente menos potencial:



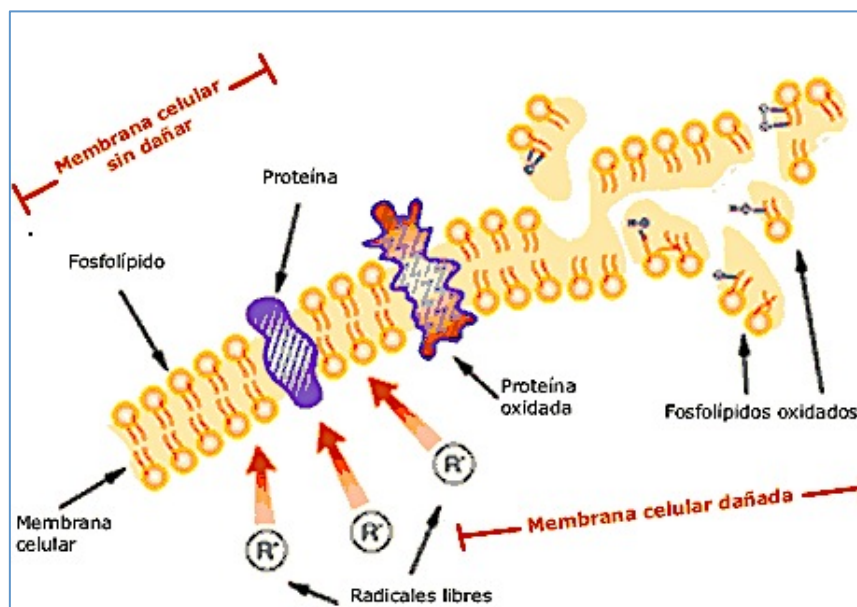
A los subproductos formados (superóxido  $\text{O}_2^-$ , peróxido  $\text{O}_2^{2-}$  e hidroxilo  $\text{OH}^\bullet$ ) se les denomina radicales libres de oxígeno, aunque hay que matizar. Los radicales libres son moléculas o átomos que contienen por lo menos un electrón sin aparear, es decir que no se encuentra formando un par electrónico en un orbital atómico o molecular.

Esta es una estructura muy inestable, por lo cual los radicales libres reaccionan muy rápidamente con otras sustancias y tienen una vida media muy corta, del orden de una millonésima de segundo.

En este caso, el único radical real que se produce es el  $\text{OH}^\bullet$ , ya que el superóxido y peróxido son aniones y no radicales libres, aunque se consideren como tales, ya que reaccionan rápidamente sobre otras moléculas, modificándolas químicamente, formando radicales que actúan, a su vez, sobre otras moléculas. De esta manera, se producen múltiples oxidaciones sucesivas.

Estos oxidantes son altamente reactivos y lesionan irreversiblemente los diferentes componentes celulares, haciendo que pierdan su función específica. Oxidan a los fosfolípidos de membrana y a proteínas, contribuyendo significativamente al envejecimiento celular.

En la siguiente figura, podemos apreciar cómo se producen esos daños:



Extraída de [http://www.educ.ar/dinamico/UnidadHtml\\_\\_get\\_\\_54d8fdf4-7a07-11e1-807d-ed15e3c494af/index.html](http://www.educ.ar/dinamico/UnidadHtml__get__54d8fdf4-7a07-11e1-807d-ed15e3c494af/index.html)

Estos oxidantes, también están presentes en los procesos de contaminación atmosférica y en las grandes urbes son precursores de las nieblas fotoquímicas oxidantes (bruma que se produce por oxidación fotoquímica cuando se dan algunas condiciones típicas de los anticiclones estacionarios, como fuerte irradiación solar, inversión térmica intensa y baja, humedad relativa elevada y ventolinas o calmas en las primeras horas de la mañana).

Afortunadamente, el organismo desarrolla sus propios mecanismos de defensa naturales contra la acción tóxica de los radicales libres del oxígeno, utilizando ciertas sustancias conocidas como antioxidantes endógenos, por ser propios del organismo. Entre ellos, se encuentran algunas enzimas producidas por las células, como la superóxido dismutasa (favorece la transformación del radical superóxido en peróxido y oxígeno) y la catalasa (cataliza la transformación del agua oxigenada en agua y oxígeno), capaces de degradar o consumir los radicales libres. Los antioxidantes exógenos, que ingresan en el organismo con los alimentos, son moléculas como la vitamina A, la vitamina C (o ácido ascórbico) y la vitamina E, que aceptan fácilmente electrones y eliminan los oxidantes y radicales libres oxidativos.

La acción protectora de algunas enzimas antioxidantes requiere la presencia de sustancias como el selenio y el zinc, que en ocasiones forman parte de sus estructuras, para cumplir su función.

Para que los mecanismos naturales de defensa actúen adecuadamente es necesario aportar sustancias antioxidantes mediante una buena dieta. Una equilibrada nutrición aporta los elementos necesarios para el desarrollo del cuerpo y el mantenimiento de una vida sana.

Por el contrario, una dieta de adelgazamiento no controlada, baja en minerales y vitaminas, no es capaz de desintoxicar al organismo de éstos oxidantes y favorece el envejecimiento celular.

### **Conclusiones y previsiones futuras**

---

La ingesta de alimentos no saludables consumidos en exceso, unida a una insuficiente actividad física, se encuentran sin duda, asociadas a la obesidad. Si estas son las causas principales y próximas de la obesidad, como comúnmente se cree, o si existen otras causas significativas que producen la obesidad, está aún por demostrar.

Además, se sabe aún muy poco de hasta grado la exposición a agentes químicos contaminantes interacciona con los excesos de la dieta y los factores del estilo de vida, afecta el desarrollo de la obesidad.

Es indiscutible que siguiendo las guías nutricionales generalmente adoptadas, bajo consumo de grasas y elevado consumo de carbohidratos, no se consigue una población más delgada. Más bien ocurre lo contrario; ahora tenemos una obesidad epidémica en niños, en adolescentes y en adultos. Esto sugiere que la obesidad está siendo programada en estados prenatales o en la temprana infancia.

Existen evidencias que apoyan la propuesta de que los disruptores endocrinos ambientales unidos a las dietas modernas densas en calorías pueden contribuir a la programación de la obesidad en etapas tempranas de la vida. La exposición prenatal a obesógenos es probable que sea un contribuyente subestimado en la epidemia de la obesidad.

Además una variedad de agentes contaminantes persistentes orgánicos se han asociado con la obesidad en humanos. Será importante en el futuro, determinar cuáles de estos agentes químicos se asocian con la adipogénesis y obesidad, mediante la utilización de modelos animales apropiados. La exposición prenatal a TBT, un agente químico cuyo mecanismo de acción se desconoce, predispone a los individuos expuestos a producir más células grasas y acumula depósitos incrementados de masa adiposa. Esto sugiere que el modelo DOHaD es aplicable a los efectos de exposición química.

La determinación de las bases epigenéticas de cómo la exposición temprana a los EDC puede modular el programa de la salud y enfermedad futuras, ha de proporcionar respuestas a los interrogantes mecanísticos respecto al modo de actuación de los obesógenos alterando el sistema endocrino.

Es mucho lo que aún hay que aprender de sobre la posible acción de los EDC en la reprogramación del destino de las células madre que favorece la obesidad y la diabetes y hasta qué punto estos efectos pueden reducirse o ser eliminados por intervenciones alimentarias, conductuales o farmacológicas.

## Bibliografía

---

Alfieri A, Hoffmann I, Cubeddu L. (2008) *Avances Cardiol.* 28, 174-181.

García-Mayor RV, Larrañaga Vidal A, Docet Caamaño MF y Lafuente Giménez A (2011) Disruptores endocrinos y obesidad: obesógenos. *Endocrinología y Nutrición* pp 261-267

Cardoso N, Pandolfi M, Ponzio O, Carbone S, Peralta R, Dicugno M, Scacchi P, Reynoso R (2010) Efectos de la administración de bisfenol A en etapas clave de la maduración sexual. *SAEGRE*, 17, 47-55.

Carwile L y Michels KB (2011). Urinary bisphenol A and obesity: NHANES 2003–2006. *Environ Res* 111, 825–830.

Casals-Casas C, Desvergne B. (2011) Endocrine disruptors: From endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Physiol.* 73,135–162.

Desvergne B, Feige JN, Casals-Casas C. PPAR-mediated activity of phthalates: A link to the obesity epidemic? *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 304:43–8. doi:

Fava M (2000). Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 61(Suppl 11), 37–41.

Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS, Raubenheimer D. (2008) Fetal and neonatal pathways to obesity. *Front Horm Res* 36, 61–72.

Grün F y Blumberg B (2009) Endocrine disruptors as obesogens. *Mol Cell Endocrinol*. 304, 19–29.

Grun F. (2010) Obesogens. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:453–459.

Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS, Raubenheimer D. (2008) Fetal and neonatal pathways to obesity. *Front Horm Res* 36, 61–72.

Hoffmann IS, Alfieri AB, Cubeddu LX (2007) Effects of lifestyle changes and metformin on salt sensitivity and nitric oxide metabolism in obese salt-sensitive Hispanics. *J Hum Hypertens*. 21, 571-578.

Inadera H, Shimomura A. Environmental chemical tributyltin augments adipocyte differentiation. *Toxicol Lett*. 2005;159:226–34. doi: 10.1016/j.toxlet.2005.05.015.

Janesick A y Blumberg B (2012) Obesogens, Stem Cells and the Developmental Programming of Obesit. *Int J Androl* 35, 437-448.

Jenssen, S (1972). The PCB Story. *Ambi*, 1, 123-131.

Kesselmeier J, Staudt M (1999). Biogenic volatile organic compounds (VOC): an overview on emission, physiology and ecology. *Journal of Atmospheric Chemistry*. 33, 23-88.

Latini G Gallo F y Lughetti L (2010) Toxic environment and obesity pandemia: Is there a relationship? *Ital J Pediatr* 36, 1-3.

Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C (2006). Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition*. 22, 449-456.

Rocchini AP (2002) Obesity hypertension. *Am J Hypertens*. 15(2Pt2), 50-52.

vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, y Taylor JA (2012). The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A, (BPA) and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 354, 74–84.

World Health Organization. Obesity (1997): Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: WHO; 1997.

